



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0036791
(43) 공개일자 2018년04월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/48 (2006.01) A61K 31/4035 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 209/48 (2013.01)
A61K 31/4035 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7008651
(22) 출원일자(국제) 2016년08월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년03월27일
(86) 국제출원번호 PCT/SG2016/050413
(87) 국제공개번호 WO 2017/039537
국제공개일자 2017년03월09일
(30) 우선권주장
62/211,280 2015년08월28일 미국(US)
62/279,147 2016년01월15일 미국(US)

(71) 출원인
시노팜 타이완 리미티드
대만 74144 타이난 산-화 서던 타이완 사이언스
파크 난-케 8번 로드 넘버 1
(72) 발명자
팡, 시아오-펑
대만 71072 타이난 시티 용강 디스트릭트 산춘 2
스트리트 넘버 52
로, 웨이-수오
대만 709 타이난 시티 아난 디스트릭트 안충 로드
섹션 4 라인 290 넘버 118
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 42 항

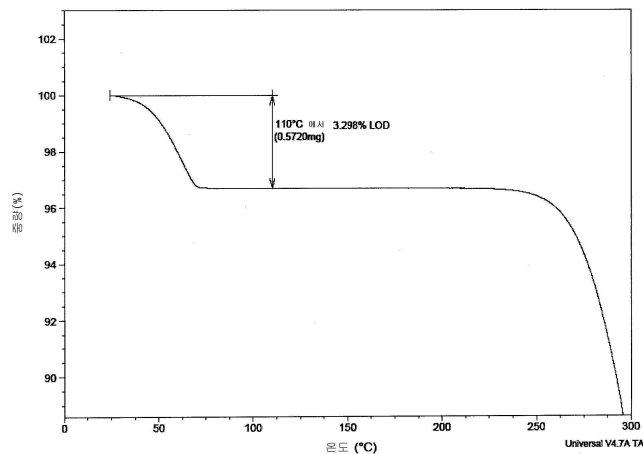
(54) 발명의 명칭 아프레밀라스트의 신규 형태 및 이를 제조하는 방법

(57) 요약

본 발명은 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물, 아프레밀라스트 수화물, 및 아프레밀라스트 무수화물의 신규 결정 형태 및 아프레밀라스트의 비정질 형태, 및 이들 형태를 제조하는 방법을 제공한다.

대표도

아프레밀라스트의 결정질 형태 4에 대한 TGA 그래프



(52) CPC특허분류

C07B 2200/13 (2013.01)

Y10S 514/863 (2013.01)

Y10S 514/925 (2013.01)

(72) 발명자

왕, 관 순

대만 709 타이난 시티 아난 디스트릭트 하이디안
로드 섹션 4 라인 55 넘버 51

린, 유-셴

대만 806 가오슝 시티 첸전 디스트릭트 강산 이스
트 스트리트 넘버 43

후, 층-첵

대만 74144 타이난 산-화 서던 타이완 사이언스 파
크 난-케 8 로드 넘버 1

후양, 유안창

대만 74144 타이난 산-화 서던 타이완 사이언스 파
크 난-케 8 로드 넘버 1

명세서

청구범위

청구항 1

아프레밀라스트(apremilast)를 제조하는 방법으로서, 상기 방법이

b) (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 및 3-아세트아미도프탈산 무수물을 톨루엔 및 아세트산 중에서 승온에서 접촉시켜 혼합물을 형성시키는 단계; 및

c) 단계 a)의 혼합물로부터 아프레밀라스트를 분리시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 승온이 80-100℃인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 승온이 약 90℃인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 아프레밀라스트가 아프레밀라스트 헤미톨루엔(hemitoluene) 용매화물로서 분리되는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 분리가 단계 a)의 혼합물을 여과하는 것을 포함하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 톨루엔 및 아세트산이 15/1 내지 5/1(v/v)의 비로 존재하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 톨루엔 및 아세트산이 약 7.5/1(v/v)의 비로 존재하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 아프레밀라스트가 >99.5% 순도 및 > 99.5% ee와 함께 >90% 수율로 분리되는 방법.

청구항 9

아프레밀라스트의 비정질 형태(amorphous form).

청구항 10

제9항의 아프레밀라스트의 비정질 형태를 제조하는 방법으로서,

a) 아세트니트릴 중의 아프레밀라스트를 가열하여 균질한 용액을 생성하는 단계;

b) 용액 혼합물을 냉각시켜 슬러리를 얻는 단계;

c) 상기 슬러리로부터 고형물을 수거하고, 이어서 고형물을 60-100℃에서 건조시켜 비정질 아프레밀라스트를 얻는 단계를 포함하는 방법.

청구항 11

제9항의 아프레밀라스트의 비정질 형태를 제조하는 방법으로서,

a) 아프레밀라스트를 디메틸 설폭사이드 중에 용해시켜 균질한 용액을 달성하는 단계; 및

b) 단계 a)로부터의 용액을 물에 첨가하여 비정질 아프레밀라스트를 얻는 단계를 포함하는 방법.

청구항 12

다음의 피크 목록: 5.4, 7.4, 8.4, 9.8, 12.0, 14.0, 14.9, 16.3, 16.6, 16.9, 17.6, 18.8, 19.6, 20.9, 21.5, 22.3, 22.8, 23.9, 24.4, 25.2, 25.5, 27.2 및 28.8 ± 0.2 도 2-췌타(2θ)로부터 선택된 적어도 7개의 피크를 갖는 분말 X-선 회절("XRPD") 패턴에 의해 특징되는, 아프레밀라스트 수화물의 결정질 형태(crystalline form)(형태 4).

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 피크 목록으로부터 선택된 적어도 11개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는, 아프레밀라스트 수화물의 결정질 형태(형태 4).

청구항 14

제12항에 있어서, 실질적으로 도 9에 제시되는 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는, 아프레밀라스트 수화물의 결정질 형태(형태 4).

청구항 15

제12항에 있어서, 다른 아프레밀라스트 결정질 또는 비정질 형태를 실질적으로 함유하지 않는, 아프레밀라스트 수화물의 결정질 형태(형태 4).

청구항 16

제12항의 아프레밀라스트 수화물의 결정질 형태(형태 4)를 제조하는 방법으로서,

- 아세톤 중의 아프레밀라스트를 가열하여 균질한 용액을 생성시키는 단계;
- 균질한 용액을 0-10℃에서 물과 배합하여 현탁액을 형성시키는 단계;
- 현탁액을 여과하여 필터 케이크(filter cake)를 얻는 단계;
- 필터 케이크를 0-30℃에서 MeOH/H₂O 공동-용액에 첨가하여 제2 현탁액을 형성시키는 단계;
- 제2 현탁액을 0-30℃에서 5시간 이상 교반하는 단계; 및
- 제2 현탁액을 여과하여 아프레밀라스트의 결정질 형태 4를 얻는 단계를 포함하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 단계 f)가

- 단계 e)의 제2 현탁액을 여과하여 습윤 케이크를 형성시키는 단계; 및
- 습윤 케이크를 건조시켜 아프레밀라스트의 결정질 형태 4를 생성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 단계 a)의 가열 온도가 20 내지 70℃의 범위인 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 단계 a)의 가열 온도가 약 45 내지 65℃의 범위인 방법.

청구항 20

제16항에 있어서, 단계 a)의 가열 온도가 약 55℃인 방법.

청구항 21

제16항에 있어서, 단계 b)의 현탁액이 아세톤/물을 약 1/3 내지 1/12(v/v)의 비로 포함하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 단계 b)의 현탁액이 아세톤/물을 약 1/5(v/v)의 비로 포함하는 방법.

청구항 23

제16항에 있어서, 단계 c) 전에, 현탁액이 20 내지 30℃의 온도로 가온되고, 약 7-24 시간 동안 교반되는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 단계 c) 전에, 현탁액이 약 25℃의 온도로 가온되고, 약 10-16 시간 동안 교반되는 방법.

청구항 25

제17항에 있어서, 건조가 약 25℃의 온도에서 수행되는 방법.

청구항 26

아프레밀라스트의 비정질 형태를 제조하는 방법으로서,

- a) 용매 중의 아프레밀라스트를 가열하여 균질한 용액을 생성시키는 단계;
- b) 균질한 용액을 안티솔벤트(antisolvent)와 배합하여 현탁액을 형성시키는 단계;
- c) 현탁액을 여과하여 습윤 케이크를 형성시키는 단계; 및
- d) 습윤 케이크를 20 내지 60℃에서 비정질 아프레밀라스트를 얻는 단계를 포함하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, a-i) 균질한 용액을 여과하는 단계를 추가로 포함하고, 단계 a-i)는 단계 b) 전에 일어나는 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 단계 a)에서의 용매가 아세톤, DMSO 또는 이들의 혼합물인 방법.

청구항 29

제26항에 있어서, 단계 a)의 가열 온도가 10 내지 70℃의 범위인 방법.

청구항 30

제26항에 있어서, 단계 a)의 가열 온도가 15 내지 65℃의 범위인 방법.

청구항 31

제26항에 있어서, 단계 a)의 가열 온도가 약 20 내지 25℃의 범위인 방법.

청구항 32

제26항에 있어서, 단계 a)의 가열 온도가 약 50 내지 55℃의 범위인 방법.

청구항 33

제26항에 있어서, 단계 a)의 가열 온도가 약 55℃인 방법.

청구항 34

제26항에 있어서, 안티솔벤트가 물인 방법.

청구항 35

제26항에 있어서, 단계(b)가 -5 내지 30℃에서 수행되는 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 단계(b)가 0 내지 10℃에서 수행되는 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 단계(b)가 20 내지 25℃에서 수행되는 방법.

청구항 38

제26항에 있어서, 단계(b)의 현탁액의 용매/안티솔벤트(v/v)의 비가 약 1/7-1/14인 방법.

청구항 39

제26항에 있어서, 비가 약 1/9인 방법.

청구항 40

제26항에 있어서, 비가 약 2/23인 방법.

청구항 41

제26항에 있어서, 단계(c)가 0 내지 10℃에서 수행되는 방법.

청구항 42

제26항에 있어서, 단계(c)가 20-25℃에서 수행되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2015년 8월 28일자 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/211,280 및 2016년 1월 15일자 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/279,147를 35 U.S.C. § 119(e) 하에 우선권의 이익을 주장하며, 각각의 개시 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 연방 후원 연구 및 개발 하에 만들어진 발명에 대한 권리에 관한 진술

[0004] 해당 사항 없음

[0005] "서열 목록", 표 또는 컴팩트 디스크에 등록된 컴퓨터 프로그램 목록 부록에 대한 참조

[0006] 해당 사항 없음

배경 기술

[0007] 발명의 배경

[0008] 아프레밀라스트(apremilast)는 (1) 활성 건성성 관절염(psoriatic arthritis)이 있는 성인 환자, 및 (2) 광선 요법 또는 전신 요법의 후보자인 중증도 이상의 플라크 건선이 있는 환자의 치료를 위해 처방되는 포스포디에스테라제 4(PDE4) 억제제이다.

[0009] 미국 특허 제6,962,940 B2호에서, Muller 등은 아프레밀라스트가 (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 N-Ac-L-류신 염 **1**을 환류 온도(~118℃)에서 밤새 HOAc (아세트산) 중에서 3-아세트아미도프탈산 무수물 **2**와 함께 가열함으로써 생성되었음을 개시하였다(반응식 1).

HOAc/톨루엔 중에서 수행되고, 미정제 아프레밀라스트가 어떠한 용매 교체 및 수성 후처리 없이 냉각 동안에 침전된다. 즉, 보다 낮은 반응 온도가 사용되고, 지루한 용매 교체 및 수성 후처리가 요구되지 않는다. 침전으로부터 직접 수득된 아프레밀라스트는 아프레밀라스트 헤미톨루엔의 결정질 형태(형태 I)이다.

[0022] US8093293에 개시되어 있는 형태 F와 비교하여, 본 개시의 형태 3 및 형태 4는 제조되는 공정 시간이 적게 들고, 40°C/75% RH에서도 4주 동안 안정하다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 X-선 분말 회절계에 의해 약 7.4, 9.0, 9.6, 11.2, 11.9, 13.1, 13.9, 15.3, 16.3, 17.7, 19.3, 20.2, 20.7, 21.3, 22.4, 23.4, 24.7, 25.4, 26.3, 27.5, 28.9, 29.8, 34.4, 34.6 및 39.2 ± 0.2 도 2-췌타에서 피크를 갖는 것으로 특징되는, 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물의 결정질 형태(형태 I)에 대한 XRPD 패턴을 제공한다.

도 2는 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물의 결정질 형태(형태 I)의 TGA 및 DSC 써모그램(thermogram)을 제공한다.

도 3은 X-선 분말 회절계에 의해 약 7.6, 9.1, 10.0, 11.3, 14.3, 15.5, 16.5, 17.9, 19.7, 20.5, 21.5, 22.8, 23.7, 25.0, 25.8, 26.6, 27.8, 29.2 및 30.2 ± 0.2 도 2-췌타에서 피크를 갖는 것으로 특징되는, 아프레밀라스트 무수화물의 결정질 형태(형태 II)의 XRPD 패턴을 제공한다.

도 4는 아프레밀라스트 무수화물의 결정질 형태(형태 II)의 TGA 및 DSC 써모그램을 제공한다.

도 5a - 5b는 아프레밀라스트 무수화물의 결정질 형태(형태 II)의 동적 증기 흡착 플롯(Dynamic Vapor Sorption plot)을 제공한다.

도 6은 X-선 분말 회절계에 의해 약 10.7, 11.2, 11.5, 12.6, 13.1, 13.5, 13.8, 14.7, 16.2, 17.9, 18.7, 20.3, 20.7, 21.5, 22.0, 22.8, 23.5, 25.1, 25.4, 25.7, 26.6, 27.0, 27.5 및 28.2 ± 0.2 도 2-췌타에서 피크를 갖는 것으로 특징되는, 아프레밀라스트 무수화물의 결정질 형태(형태 3)의 XRPD 패턴을 제공한다.

도 7은 아프레밀라스트의 결정질 형태 3의 TGA 써모그램을 제공한다.

도 8은 아프레밀라스트의 결정질 형태 3의 DSC 써모그램을 제공한다.

도 9는 아프레밀라스트 수화물의 결정질 형태(형태 4)의 XRPD 패턴을 제공한다.

도 10은 아프레밀라스트의 결정질 형태 4의 TGA 써모그램을 제공한다.

도 11은 아프레밀라스트의 결정질 형태 4의 DSC 써모그램을 제공한다.

도 12은 아프레밀라스트의 결정질 형태 4의 DVS 등온선을 제공한다.

도 13은 아프레밀라스트의 비정질 형태의 XRPD 패턴을 제공한다.

도 14는 아프레밀라스트의 비정질 형태의 TGA 및 DSC 써모그램을 제공한다.

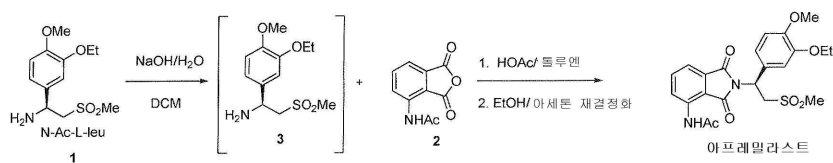
도 15는 아프레밀라스트의 비정질 형태의 DVS 등온선을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 발명의 상세한 설명

[0025] 이제 아프레밀라스트를 제조하는 간결한 방법이 반응식 3에서 보여지는 바와 같이 개발되었다. (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 3(> 99.9% ee) 및 3-아세트아미도프탈산 무수물 2를 반응이 완료될 때까지 승온에서 HOAc의 존재 하에 톨루엔 중에서 가열하였다.

[0026] 반응식 3: 아프레밀라스트 형태 I의 신규 제법



[0027]

[0028] 또한, 본원에는 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물, 수화물 및 무수화물의 결정질 형태 및 아프레밀라스트의 비정질 형태가 제공된다. 상기 언급된 결정질 형태 및 비정질 형태는 본원에서 기술되는 방법에 의해 생성될 수 있으며, 일부 구체예에서, 다른 결정질 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 용어 "실질적으로 함유하지 않는다"는 10% 또는 그 미만의 또 다른 형태의, 바람직하게는 8%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 그 미만의 또 다른 형태의 양을 나타낸다.

[0029] 발명의 구체예

[0030] 아프레밀라스트의 제조

[0031] 일 양태에서, 본원에는 아프레밀라스트(실질적으로 상기 반응식 3에서 보여지는 바와 같은)를 제조하는 방법으로서, (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 3(> 99.9% ee) 및 3-아세트아미도프탈산 무수물 2가 반응이 완료될 때까지 승온에서 HOAc의 존재 하에 톨루엔 중에서 가열되는 방법이 제공된다. 냉각 시, 아프레밀라스트는 혼합물로부터 여과에 의해 수거될 수 있다.

[0032] 더욱 구체적으로, 톨루엔 중의 (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 3(> 99.9% ee)은 HOAc 및 3-아세트아미도프탈산 무수물 2와 배합되고, 약 90℃에서 약 3시간 동안 가열되어 반응을 완료한다. 아프레밀라스트 고형물이 20-30℃로의 냉각으로 혼합물로부터 침전된다. 혼합물을 약 0-10℃로 추가로 냉각하고, 약 30분 내지 약 2시간 동안, 또는 약 1시간 동안 교반하여 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물을 제공한다. 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물 고형물은 바람직하게는 여과에 의해 수거되고, >99.5% 순도 및 > 99.5% ee와 함께 >90% 수율로 수득될 수 있고, 일부 구체예에서, 99.94% 순도 및 > 99.9% ee와 함께 91% 수율로 수득될 수 있다. 일부 구체예에서, 수득된 아프레밀라스트는 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물(형태 I)로서 분리된다.

[0033] 간결하게는, 아프레밀라스트를 제조하는 방법은

[0034] a) 승온 하에 톨루엔 및 HOAc 중에서 (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 및 3-아세트아미도프탈산 무수물을 접촉시켜 혼합물을 형성시키는 단계; 및

[0035] a) 단계 a)의 혼합물로부터 아프레밀라스트를 분리시키는 단계를 포함한다.

[0036] 일부 구체예에서, 승온은 80-100℃이고, 다른 구체예에서, 승온은 약 90℃이다. 상기에서 언급한 바와 같이, 분리된 아프레밀라스트는 전형적으로 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물이다.

[0037] 일부 구체예에서, 단계 b)의 분리 단계 a)의 혼합물을 여과하는 것을 포함한다.

[0038] 톨루엔 대 HOAc(v/v)의 비는 일반적으로 약 5/1 내지 약 15/1이고, 더욱 구체적으로 약 7.5/1(v/v)의 비가 사용될 수 있다.

[0039] 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물의 결정질 형태(형태 I)

[0040] 또 다른 구체예에서, 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물의 결정질 형태(이후, 형태 I로서 언급됨)가 제공되고, 약 7.4, 9.0, 9.6, 11.2, 11.9, 13.1, 13.9, 15.3, 16.3, 17.7, 19.3, 20.2, 20.7, 21.3, 22.4, 23.4, 24.7, 25.4, 26.3, 27.5, 28.9, 29.8, 34.4, 34.6 및 39.2 ± 0.2 도 2-세타(2θ)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절("XRPD") 패턴에 의해 특징되었다. 또한, 형태 I은 실질적으로 도 1에 보이는 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징된다. 일부 구체예에서, 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물(형태 I)의 결정질 형태는 상기 제공되는 목록에서 적어도 5개의 피크, 적어도 7개의 피크, 적어도 9개의 피크, 또는 적어도 11개의 피크, 및 실질적으로 도 1에 제공된 바와 같은 피크 세기를 갖는 것에 의해 특징된다.

[0041] 형태 I은 열 중량 분석("TGA")에 의해 측정되는 경우, 230℃ 이하의 온도에서 약 9%의 중량 손실에 의해 추가로 특징된다. TGA 추적이 도 2에서 보여진다.

- [0042] 형태 I은 100℃-190℃에 걸친 범위에서 흡열 이벤트를 포함하는 DSC 플롯에 의해 추가로 특징된다. DSC 추적은 도 2에서 보여진다.
- [0043] 형태 I를 제조하는 방법은
- [0044] a) 아세트산의 존재 하에 톨루엔 중의 3-3-아세트아미도프탈산 무수물 및 (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민을 반응이 종결될 때까지 가열하는 단계;
- [0045] b) 혼합물을 냉각시켜 슬러리를 얻는 단계; 및
- [0046] c) 여과하고, 고형물을 건조시켜 형태 I의 아프레밀라스트를 얻는 단계를 포함한다.
- [0047] **아프레밀라스트 무수화물의 결정질 형태(형태 II)**
- [0048] 또 다른 구체예에서, 아프레밀라스트 무수화물(이후, 형태 II로서 언급됨)의 결정질 형태는 약 7.6, 9.1, 10.0, 11.3, 14.3, 15.5, 16.5, 17.9, 19.7, 20.5, 21.5, 22.8, 23.7, 25.0, 25.8, 26.6, 27.8, 29.2 및 30.2 ± 0.2 도 2-췌타(2θ)에서 피크를 갖는 XRPD 패턴에 의해 특징되었다. 형태 II는 또한 실질적으로 도 3에 보이는 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징되었다. 일부 구체예에서, 아프레밀라스트 무수화물의 결정질 형태(형태 II)는 상기 제공된 목록에서 적어도 5개의 피크, 적어도 7개의 피크, 적어도 9개의 피크, 또는 적어도 11개의 피크, 및 실질적으로 도 3에 제공된 바와 같은 피크 세기를 갖는 것에 의해 특징된다.
- [0049] 형태 II의 TGA 추적은 도 4에서 보여진다. 도 4에 보여지는 바와 같이, 120℃ 이하의 온도에서 약 2.2%의 중량 손실이 있다. 중량 손실은 형태 II의 표면 상에 흡수된 물로 인한 것이다. 이는 도 5a 및 5b에 보여지는 동적 증기 흡착(DVS) 플롯에 의해 추가로 지지된다. 도 5a와 관련하여, 형태 II의 물 함량은, 환경의 상대 습도(RH)가 증가함에 따라 증가할 뿐만 아니라 RH가 감소함에 따라 감소한다. 도 5b와 관련하여, RH가 90%인 경우, 물 함량은 4.5% 정도로 높다. 그러나, 물은 진공 하에 40℃에서 제거될 수 있다. 상기에 비추어, 형태 II는 흡습성(hygroscopic)이다.
- [0050] 형태 II는 약 83.3℃의 개시 온도로 흡열 이벤트를 포함하는 DSC 플롯에 의해 추가로 특징된다. DSC 추적은 도 4에서 보여진다.
- [0051] 형태 II를 제조하는 방법은
- [0052] a) 아세토니트릴 중의 아프레밀라스트를 가열하여 균질한 용액을 달성하는 단계;
- [0053] b) 균질한 용액을 냉각시켜 슬러리를 얻는 단계; 및
- [0054] c) 여과하고, 고형물을 35-55℃에서 건조시켜 형태 II의 아프레밀라스트를 얻는 단계를 포함한다.
- [0055] **결정질 아프레밀라스트 무수화물(형태 3)**
- [0056] 또 다른 구체예에서, 약 10.7, 11.2, 11.5, 12.6, 13.1, 13.5, 13.8, 14.7, 16.2, 17.9, 18.7, 20.3, 20.7, 21.5, 22.0, 22.8, 23.5, 25.1, 25.4, 25.7, 26.6, 27.0, 27.5 및 28.2 ± 0.2 도 2-췌타(2θ)에서 피크를 갖는 분말 X-선 회절("XRPD") 패턴에 의해 특징되는, 아프레밀라스트 무수화물의 신규한 결정질 형태(이후, 형태 3으로 언급됨)가 제공된다. 형태 3은 또한 약 11.2, 11.5, 13.1, 13.5, 13.8, 14.7, 16.2, 17.9, 18.7, 20.3, 21.5, 22.0, 22.8, 25.1, 25.4, 25.7, 26.6, 27.0 및 28.2 ± 0.2 도 2-췌타(2θ)에서 피크를 갖는 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징된다. 형태 3은 바람직하게는 실질적으로 도 6에 보이는 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징된다.
- [0057] 형태 3은 열 중량 분석("TGA")에 의해 측정되는 경우, 120℃ 이하의 온도에서 약 0.33%의 중량 손실에 의해 추가로 특징된다. TGA 추적은 도 7에서 보여진다.
- [0058] 형태 3은 140℃ - 155℃에 걸친 범위에서 흡열 이벤트를 포함하는 DSC 플롯에 의해 추가로 특징된다. DSC 추적은 도 8에 보여진다.
- [0059] 아프레밀라스트의 결정질 형태 3를 제조하는 방법은
- [0060] a) 아세톤 중의 아프레밀라스트를 가열하여 균질한 용액을 생성하는 단계;
- [0061] b) 균질한 용액을 0-10℃에서 물과 배합하여 현탁액을 형성시키는 단계; 및
- [0062] c) 현탁액을 가운시켜 아프레밀라스트의 결정질 형태 3을 얻는 단계를 포함한다.

- [0063] 일부 구체예에서, 아프레밀라스트의 결정질 형태 3를 제조하는 방법은
- [0064] d) 단계 c)의 현탁액을 여과하여 습윤 케이크를 형성시키는 단계; 및
- [0065] e) 습윤 케이크를 건조시켜 분리된 아프레밀라스트의 결정질 형태 3을 생성하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0066] 일부 구체예에서, 단계 b)에서 아세톤/물(v/v)의 비는 약 1/4.5 내지 1/12, 약 1/4 내지 1/10 또는 약 1/8 내지 1/10의 범위이다. 일부 구체예에서, 아세톤/물(v/v)의 비는 약 5/42.5이다. 일부 구체예에서, 아세톤/물의 비는 약 1/9이다.
- [0067] 일부 구체예에서, 단계 b)의 온도는 -5-15℃ 범위의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 b)의 온도는 0-10℃ 범위의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 b)의 온도는 약 5℃이다.
- [0068] 일부 구체예에서, 가온 온도는 약 20 내지 30℃의 범위이다. 일부 구체예에서, 가온 온도는 약 25℃이다.
- [0069] **결정질 아프레밀라스트 수화물(형태 4)**
- [0070] 또 다른 구체예에서, 약 5.4, 7.4, 8.4, 9.8, 12.0, 14.0, 14.9, 16.3, 16.6, 16.9, 17.6, 18.8, 19.6, 20.9, 21.5, 22.3, 22.8, 23.9, 24.4, 25.2, 25.5, 27.2 및 28.8 ± 0.2 도 2-췌타(2 θ)에서 피크를 갖는 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징되는, 아프레밀라스트 수화물의 신규 결정질 형태(이후, 형태 4로서 언급됨)가 제공된다. 또한, 형태 4는 약 5.4, 7.4, 8.4, 9.8, 12.0, 14.0, 14.9, 16.3, 16.6, 16.9, 17.6, 18.8, 19.6, 20.9, 21.5, 22.3, 22.8, 23.9, 24.4, 25.2, 25.5, 27.2 및 28.8 ± 0.2 도 2-췌타(2 θ)에서 피크를 갖는 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징된다. 형태 4는 바람직하게는 실질적으로 도 9에 보이는 것과 같은 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징된다.
- [0071] 형태 4는 열 중량 분석("TGA")에 의해 측정되는 경우, 110℃ 이하의 온도에서 약 3.298%의 중량 손실에 의해 추가로 특징된다. TGA 추적은 도 10에 보여진다.
- [0072] 형태 4는 62.16℃ 및 104.25℃에서 최대 온도 포인트로 두 개의 흡열 이벤트를 포함하는 DSC 플롯에 의해 추가로 특징된다. DSC 추적은 도 11에 보여진다.
- [0073] 형태 4는 흡습성에 의해 추가로 특징된다. 0%와 90% RH 간의 사이클링시 상대 습도(RH)의 함수로서 수분 흡수 및 수분 방출에 대한 동적 증기 흡착(DVS) 분석을 하였다. 10% RH에서 약 3.3%의 중량이 즉시 증가한 것으로 나타났으며, 이는 형태 4가 수화물 물질을 나타낸다. 또한, 습도를 10% RH에서 90% RH로 증가시켰을 때 샘플 중량에서 유의한 변화가 없었으며, 이 결과는 형태 4가 비흡습성임을 보여주었다(도 12 참조).
- [0074] 아프레밀라스트의 결정질 형태 4를 제조하는 방법은
- [0075] a) 아세톤 중의 아프레밀라스트를 가열하여 균질한 용액을 생성시키는 단계;
- [0076] b) 균질한 용액을 0-10℃에서 물과 배합하여 현탁액을 형성시키는 단계;
- [0077] c) 현탁액을 여과하여 필터 케이크(filter cake)를 얻는 단계;
- [0078] d) 필터 케이크를 0-30℃에서 MeOH/H₂O 공동-용액에 첨가하여 제2 현탁액을 형성시키는 단계;
- [0079] e) 제2 현탁액을 0-30℃에서 5시간 이상 교반하는 단계; 및
- [0080] f) 제2 현탁액을 여과하여 아프레밀라스트의 결정질 형태 4를 얻는 단계를 포함한다.
- [0081] 일부 구체예에서, 교반 단계 e)는 0-10℃에서 5시간 이상 수행된다. 일부 구체예에서, 교반 단계 e)는 약 25℃에서 48시간 이상 수행된다.
- [0082] 일부 구체예에서, 아프레밀라스트의 결정질 형태 4를 제조하는 방법에서 단계 f)는
- [0083] f-i) 단계 e)의 제2 현탁액을 여과하여 습윤 케이크를 형성시키는 단계; 및
- [0084] f-iii) 습윤 케이크를 건조시켜 분리된 아프레밀라스트의 결정질 형태 4를 얻는 단계를 추가로 포함한다.
- [0085] 일부 구체예에서, 아프레밀라스트의 결정질 형태 4를 제조하는 방법에서 단계 f)는
- [0086] f-ii) 습윤 케이크 메탄올/물로 세척하는 단계를 추가로 포함하고, 단계 f-ii)는 단계 f-iii) 전에 일어난다.
- [0087] 일부 구체예에서, 상기 방법은

- [0088] a-i) 단계 a)의 용액을 여과하여 여액을 생성시키는 단계를 추가로 포함하고, 단계 a-i)는 단계 b) 전에 일어난다.
- [0089] 이후, 단계 b)는 여액을 0-10℃에서 물과 배합하여 현탁액을 형성시키는 것을 포함한다.
- [0090] 일부 구체예에서, 단계 b)에서 아세톤/물(v/v)의 비는 약 1/3 내지 1/12, 약 1/4 내지 1/10의 범위 또는 약 1/5이다.
- [0091] 일부 구체예에서, 단계 b)의 온도는 -5-15℃ 범위의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 b)의 온도는 0-10℃ 범위의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 b)의 온도는 약 5℃이다.
- [0092] 일부 구체예에서, 단계 b)의 현탁액은 가온되고, 밤새(예를 들어, 7-24 시간) 교반된다. 일부 구체예에서, 단계 b)의 현탁액은 약 20 내지 30℃의 온도로 가온되고, 7-18 시간 동안 교반된다. 일부 구체예에서, 단계 b)의 현탁액은 약 25℃의 온도로 가온되고, 약 10-16 시간 동안 교반된다.
- [0093] **아프레밀라스트의 비정질 형태**
- [0094] 아프레밀라스트의 비정질 형태는 예리한 회절 피크 없는 XRPD 패턴에 의해 특징된다. 아프레밀라스트의 비정질 형태는 또한 실질적으로 도 13에 보이는 XRPD 패턴에 의해 특징된다.
- [0095] 아프레밀라스트의 비정질 형태는 열 중량 분석("TGA")에 의해 측정되는 경우, 120℃ 이하의 온도에서 약 1.1%의 중량 손실에 의해 추가로 특징된다. TGA 추적은 도 14에서 보여진다.
- [0096] 아프레밀라스트의 비정질 형태는 77.5℃의 개시 온도로 흡열 이벤트를 포함하는 DSC 플롯에 의해 추가로 특징된다. DSC 추적은 도 14에 보여진다.
- [0097] 아프레밀라스트의 비정질 형태는 흡습성에 의해 추가로 특징된다. 0%와 90% RH 간의 사이클링시 상대 습도(RH)의 함수로서 수분 흡수 및 수분 방출에 대한 동적 증기 흡착(DVS) 분석을 하였다. 최대 흡수는 도 15의 대표적인 비정질 DVS 등온선에서 입증되는 바와 같이 샘플의 총 질량의 약 2.5% 였다. 특정 구체예에서, 비정질 아프레밀라스트는 흡습성이다.
- [0098] 아프레밀라스트의 비정질 형태를 제조하는 방법은
- [0099] a) 용매 중의 아프레밀라스트를 가열하여 균질한 용액을 달성하는 단계;
- [0100] b) 균질한 용액을 안티솔벤트(antisolvent)와 배합하여 현탁액을 형성시키는 단계;
- [0101] c) 현탁액을 여과하여 습윤 케이크를 형성시키는 단계; 및
- [0102] d) 습윤 케이크를 20 내지 60℃에서 건조시켜 비정질 아프레밀라스트를 얻는 단계를 포함한다.
- [0103] 일부 구체예에서, 단계 a)에서 용매는 아세톤, DMSO, 또는 이들의 혼합물이다. 일부 구체예에서, 아프레밀라스트 대 아세톤 또는 DMSO(g/mL)의 비는 약 1/3 내지 1/14, 약 1/4 내지 1/14의 범위이거나, 더욱 바람직하게는 약 1/5이다.
- [0104] 일부 구체예에서, 안티솔벤트는 물이다.
- [0105] 일부 구체예에서, 단계 b)의 온도는 0-25℃ 범위의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 b)의 온도는 0-10℃ 범위의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 b)의 온도는 약 5℃이다.
- [0106] 일부 구체예에서, 단계 c)의 온도는 0-25℃ 범위의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 c)의 온도는 0-10℃ 범위의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 c)의 온도는 20-25℃ 범위의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 c)의 온도는 약 5℃이다.
- [0107] 일부 구체예에서, 아세톤/물 또는 DMSO/물(v/v)의 비는 약 1/7 내지 1/14, 약 1/8 내지 1/12의 범위일 수 있거나, 더욱 바람직하게는 약 1/9이다. 일부 구체예에서, 아세톤/물 또는 DMSO/물(v/v)의 비는 약 2/23이다.
- [0108] 또 다른 구체예에서,
- [0109] a) 아세토니트릴 중의 아프레밀라스트를 가열하여 균질한 용액을 달성하는 단계;
- [0110] b) 혼합물을 냉각시켜 슬러리를 얻는 단계; 및
- [0111] c) 슬러리를 여과하고, 생성된 고형물을 60-100℃에서 건조시켜 비정질 아프레밀라스트를 제공하는 단계를 포함

하는, 아프레밀라스트의 비정질 형태를 제조하는 방법이 제공된다.

[0112] 아프레밀라스트의 비정질 형태를 제조하는 대안의 방법은

[0113] a) 아프레밀라스트를 디메틸 설펁사이드 중에 용해시켜 균질한 용액을 달성하는 단계; 및

[0114] b) 단계 a)로부터의 용액을 물에 첨가하여 비정질 아프레밀라스트를 얻는 단계를 포함한다.

[0115] **실시예**

[0116] 하기 실시예는 추가로 예시하기 위해 제공되나, 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

[0117] **실험 방법론**

[0118] X-선 분말 회절 패턴을, Cu K α 1 방사선(40 kV, 40 mA), Θ -2 Θ 각도계(goniometer) 및 10 mm 슬릿의 발산, Ge 모노크로메이터(monochromator) 및 LynxEye 검출기를 사용하는 Bruker AXS D8 Advance 회절계로 수집하였다. 대표적인 XRPD 패턴을 주위 조건 하에서 수집하였다.

[0119] 스캐닝 파라미터(scanning parameter)의 세부 사항은 다음과 같다:

[0120] 각도 범위: 5-40°

[0121] 단계 사이즈: 0.02°

[0122] 스캔 속도: 0.6 sec/단계

[0123] **열 중량 분석:**

[0124] TGA 데이터를 TA Instrument Q500TGA에서 수집하였다. 각 샘플을 미리 중량을 잰 백금 도가니에 로딩 (loading)하고, 저울과 노(furnace)를 분석 전에, 유량을 각각 40 \pm 5 및 60 \pm 5 mL/분으로 설정하여 질소로 퍼징 하였다. 가열 공정은 주변 온도에서 시작하여 10°C/min의 상승율로 300°C에서 중단하도록 프로그래밍하였다.

[0125] **시차 주사 열량측정법**

[0126] DSC 데이터를 TA Instrument MDSC Q200에서 수집하였다. 각 샘플을 뚜껑에 핀-홀이 달린 밀폐 팬에 로딩하고, 일정한 질소 흐름(60 mL/min) 하에서 분석을 수행하였다. 가열 공정은 30°C에서 시작하여 10°C/min의 상승율로 290°C에서 중단하도록 프로그래밍하였다.

[0127] **동적 중기 흡착(DVS)**

[0128] 샘플을 DVS 샘플 팬에 넣고, 25°C(0% RH)에서 건식 질소의 스트림 하에서 건조시켰다. 수분을 10% RH 증분으로 90% RH까지 시스템에 점차적으로 도입시켰으며, 이후, 습도를 탈착 단계와 유사한 추세로 감소시켰다. 흡착 및 탈착 데이터를, 단계당 5분 동안 dm/dt 0.004%/min으로 평형이 설정되게 하여 수집하였다. 각 단계의 최소 및 최대 시간을 10분 및 360분으로 설정하였다. 두번의 흡착/탈착 사이클을 수행하였다.

[0129] **실시예 1**

[0130] **아프레밀라스트의 형태 I의 제조**

[0131] (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 N-Ac-L-Leu 1(37.4 g, 83.8 mmol, > 99.9% ee) 및 DCM(374 mL)을 함유하는 혼합물을 NaOH(aq)(17%, 37 mL)로 중화시켰다. 분리된 유기 부분을 톨루엔(747 mL)을 사용하여 용매 체이스(solvent chase) 처리하였다. HOAc(112 mL) 및 3-아세트아미도프탈산 무수물 2(18 g, 87.7 mmol, 1.05 당량)를 첨가한 후, 혼합물을 3시간 동안 90°C에서 가열하여 반응을 종결시켰다. 아프레밀라스트 고형물이 20-30°C로 냉각되면서 침전하였다. 혼합물을 0-10°C로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물을 99.94% 순도 및 > 99.9% ee와 함께 91% 수율로 얻었다.

[0132] **실시예 2**

[0133] **아프레밀라스트의 형태 I의 제조**

[0134] 톨루엔(147 mL) 중의 (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 N-Ac-L-Leu 1(4.9 g, 11.0 mmol, > 99.9% ee), 3-아세트아미도프탈산 무수물 2(2.36 g, 11.5 mmol, 1.05 당량), HOAc(20 mL)을 함유하는 혼합물을 3시간 동안 90°C에서 가열하여 반응을 종결시켰다. 아프레밀라스트 고형물이 20-30°C로 냉각되면서 침전하였다. 혼합물을 0-10°C로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 3.3%의 N-아세틸-L-류신을

함유하는, 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물을 99.97% 순도 및 > 99.9% ee와 함께 86% 수율로 얻었다.

[0135] 실시예 3

[0136] 아프레밀라스트의 형태 II의 제조

[0137] 아프레밀라스트(5.04 g) 및 아세토니트릴(10 mL)을 함유하는 혼합물을 40℃에서 가열하여 균질한 용액을 달성하였다. 용액을 여과하고, 여액을 25℃로 냉각시켰다. 2시간 동안 교반시킨 후, 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 2시간 동안 질소로 퍼징하여 형태 E의 아프레밀라스트(4.37 g)를 생성하였다. 형태 E의 아프레밀라스트를 111시간 동안 오븐에서 150 torr 하에 40℃에서 가열하여 형태 II의 아프레밀라스트를 제공하였다. 대조적으로, 형태 E의 아프레밀라스트를 17시간 동안 오븐에서 150 torr 하에 100℃에서 가열하여 비정질 아프레밀라스트를 제공하였다.

[0138] 실시예 4

[0139] 아프레밀라스트의 형태 3의 제조

[0140] 아프레밀라스트(5 g) 및 아세톤(60 mL)을 24℃에서 가열하여 균질한 용액을 달성하였다. 용액을 여과하여 여액을 형성시키고, 여액을 0-10℃에서 물(250 mL)에 첨가하였다. 형성되는 용액이 현탁액을 형성하였다. 현탁액을 자기 교반과 함께 25℃로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 현탁액을 여과하여 습윤 케이크를 얻었다. 습윤 케이크를 1시간 동안 질소 하에 25℃에서 건조시켜 아프레밀라스트 형태 3을 제공하였다.

[0141] 실시예 5

[0142] 아프레밀라스트의 형태 3의 제조

[0143] 아프레밀라스트(20 g) 및 아세톤(80 mL)을 55℃에서 가열하여 균질한 용액을 달성하였다. 용액을 여과하고, 약 20 mL 아세톤 린스(rinse)로 세척하여 여액을 형성시켰다. 여액을 0-10℃에서 물(850 mL)에 첨가하였다. 형성되는 용액이 현탁액을 형성하였다. 현탁액의 일부를 여과하여 습윤 케이크를 얻었다. 현탁액의 나머지 부분을 습윤 케이크에 첨가하고, 약 23℃로 가온시키고, 1시간 동안 에이징시켜 또 다른 현탁액을 형성시켰다. 형성된 현탁액을 여과하여 습윤 케이크를 얻었다. 습윤 케이크를 질소 하에 25℃에서 건조시켜 아프레밀라스트 형태 3을 제공하였다.

[0144] 실시예 6

[0145] 아프레밀라스트의 형태 3의 제조

[0146] 아프레밀라스트(20 g) 및 아세톤(80 mL)을 55℃에서 가열하여 균질한 용액을 달성하였다. 용액을 여과하고, 약 20 mL 아세톤 린스로 세척하여 여액을 형성시켰다. 여액을 0-10℃에서 물(850 mL)에 첨가하였다. 형성되는 용액이 현탁액을 형성하였다. 현탁액을 자기 교반과 함께 25℃로 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하여 습윤 케이크를 얻었다. 습윤 케이크를 질소 하에 25℃에서 건조시켜 아프레밀라스트 형태 3을 제공하였다.

[0147] 실시예 7

[0148] 아프레밀라스트의 형태 4의 제조

[0149] 5 g의 아프레밀라스트 헤미톨루엔 및 20 mL의 아세톤을 적합한 반응기에 첨가하였다. 형성된 혼합물을 용해시키기 위해 약 55℃에서 교반하고, 이어서 여과하고, 아세톤(5 mL, 1 vol, 0-10℃)으로 행구었다. 온도를 약 0-10℃로 유지하면서 300 rpm으로 0.5시간 동안 여액을 정제된 공정수(PPW, 225 mL, 45 vol)에 서서히 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 1시간 동안 0-10℃에서 300 rpm으로 교반하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이후, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 메탄올/물 공동-용액(25 mL, v/v = 1/9, 5 vol)으로 세척하였다. 습윤 케이크를 1시간 동안 흡입 건조시킨 후, 8시간 동안 약 60℃에서 진공 건조시켜 4.03 g의 아프레밀라스트의 형태 4를 제공하였다.

[0150] 실시예 8

[0151] 아프레밀라스트의 비정질 형태의 제조

[0152] 형태 B의 아프레밀라스트(5 g) 및 아세토니트릴(10 mL)을 함유하는 혼합물을 50℃에서 가열하여 균질한 용액을 달성하였다. 용액을 여과하고, 여액을 25℃로 냉각시켰다. 2시간 동안 교반시킨 후, 슬러리를 여과하고, 필터

케이크를 2시간 동안 질소로 퍼징하여 형태 E의 아프레밀라스트(4.28 g)를 생성하였다. 형태 E의 아프레밀라스트를 65시간 동안 오븐에서 150 torr 하에 60℃에서 건조시켜 비정질 아프레밀라스트를 제공하였다.

[0153] 실시예 9

[0154] 아프레밀라스트의 비정질 형태의 제조

[0155] 아프레밀라스트(7.52 g) 및 디메틸 실록사이드(45 mL)를 혼합하여 균질한 용액을 달성하였다. 용액을 376 mL의 물에 첨가하고, 약 0.5시간 동안 교반하였다. 형성된 현탁액을 여과하고, 고형물을 약 600 mL의 물로 세척하여 습윤 케이크를 얻었다. 습윤 케이크를 건조시켜 비정질 아프레밀라스트(6.81 g)를 얻었다.

[0156] 실시예 10

[0157] 아프레밀라스트의 비정질 형태의 제조

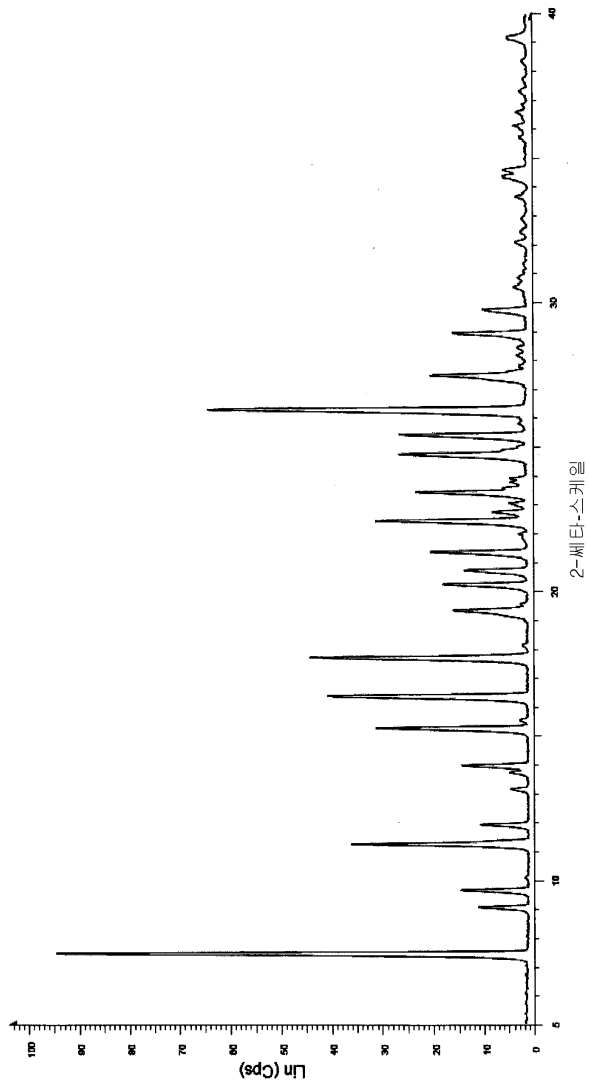
[0158] 아프레밀라스트(8.4 g) 및 아세톤(40 mL)을 55℃에서 가열하여 균질한 용액을 달성하였다. 용액을 여과하고, 약 10 mL 아세톤 린스로 세척하여 여액을 형성하였다. 여액을 0-10℃에서 물(450 mL)에 첨가하고, 0-10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 형성되는 용액이 현탁액을 형성하였다. 현탁액을 여과하여 습윤 케이크를 얻었다. 습윤 케이크를 22시간 동안 오븐에서 질소 하에 40℃에서 건조시킨 후, 19시간 동안 오븐에서 질소 하에 60℃에서 건조시켜 비정질 아프레밀라스트를 제공하였다.

[0159] 전술한 발명은 이해의 명료성을 위해 예시 및 예로서 어느 정도 상세히 기술되었지만, 당업자는 첨부되는 청구 범위의 범위 내에서 특정 변경 및 수정이 실시 될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본원에 제공된 각각의 참고 문헌은 각각의 참고 문헌이 개별적으로 참고 문헌으로 포함되는 것과 동일한 정도로 그 전체가 참고 문헌으로 인용된다. 본 출원과 본원에 제공된 참고 문헌 간에 분쟁이 있을 경우, 본 출원이 우선할 것이다.

도면

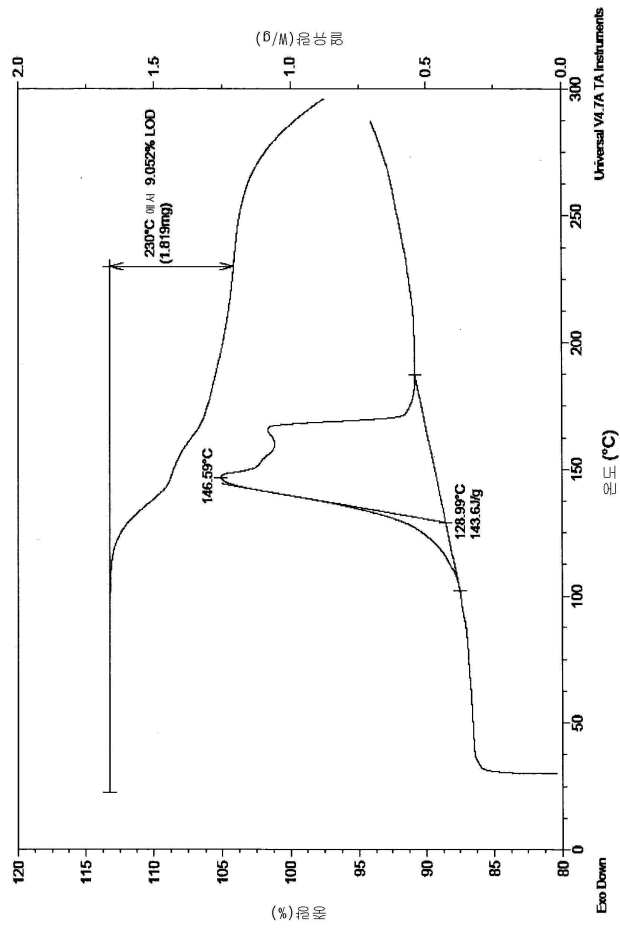
도면1

도면 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 2-세티스케일

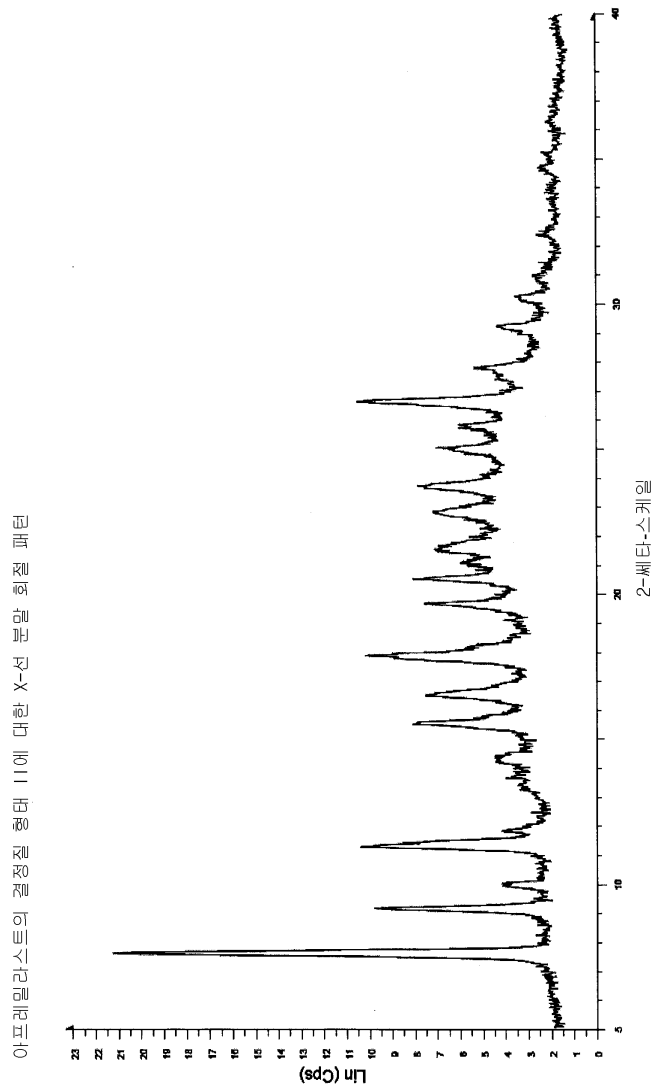


도면2

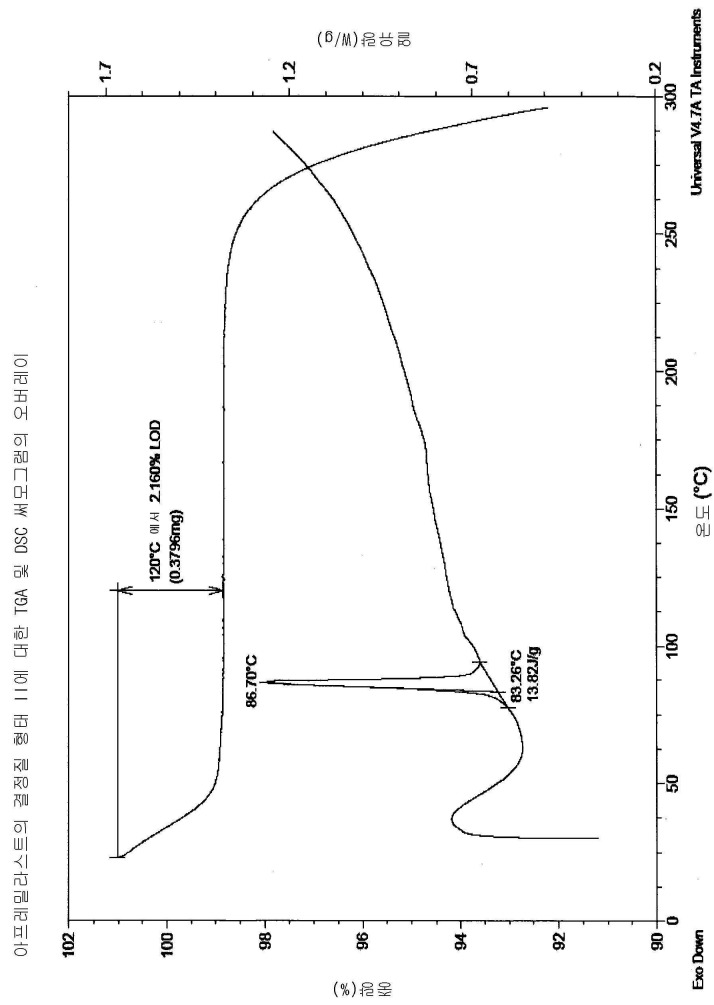
아프레히라스트의 결정화 온도 1에 대한 TGA 및 DSC 그래프의 오버레이



도면3

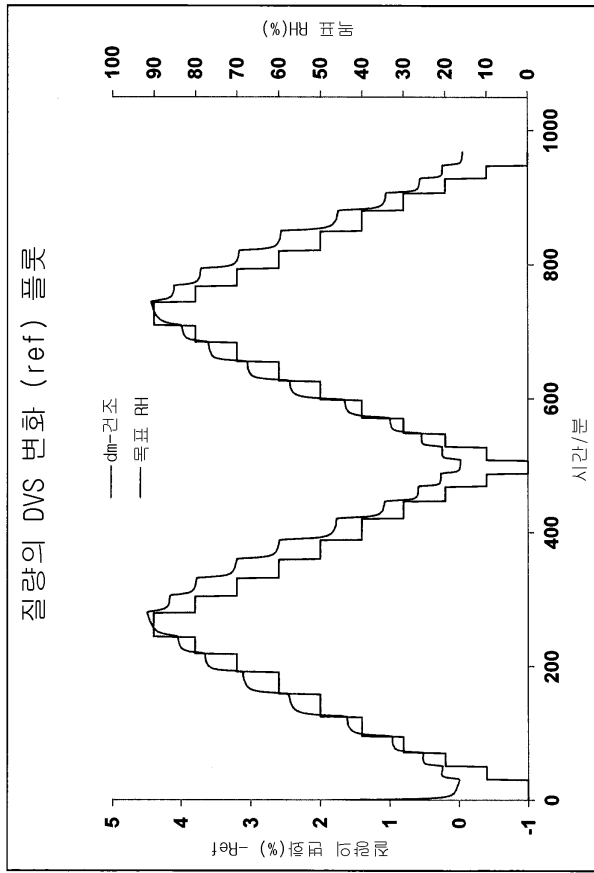


도면4



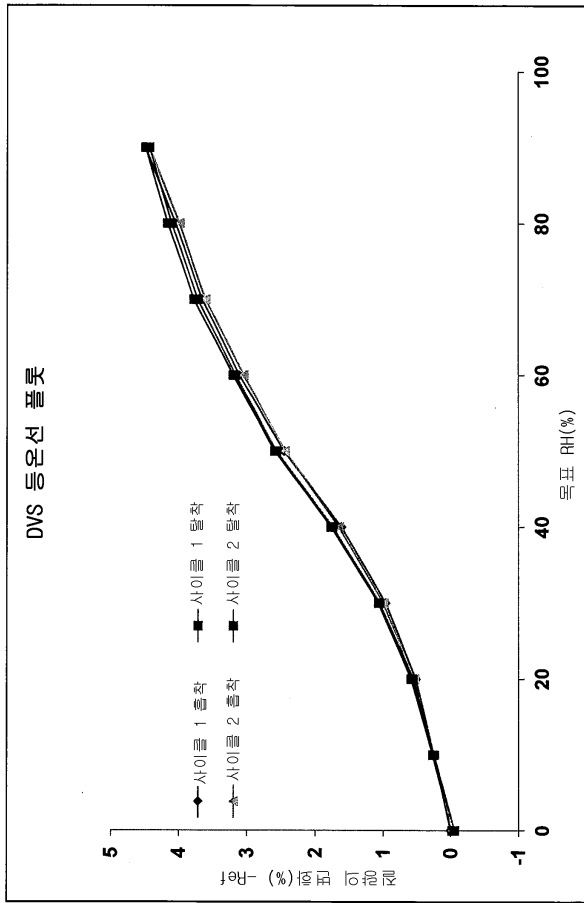
도면5a

아프레일라스트의 결정질 형태 II에 대한 동적 중기 열적 플롯

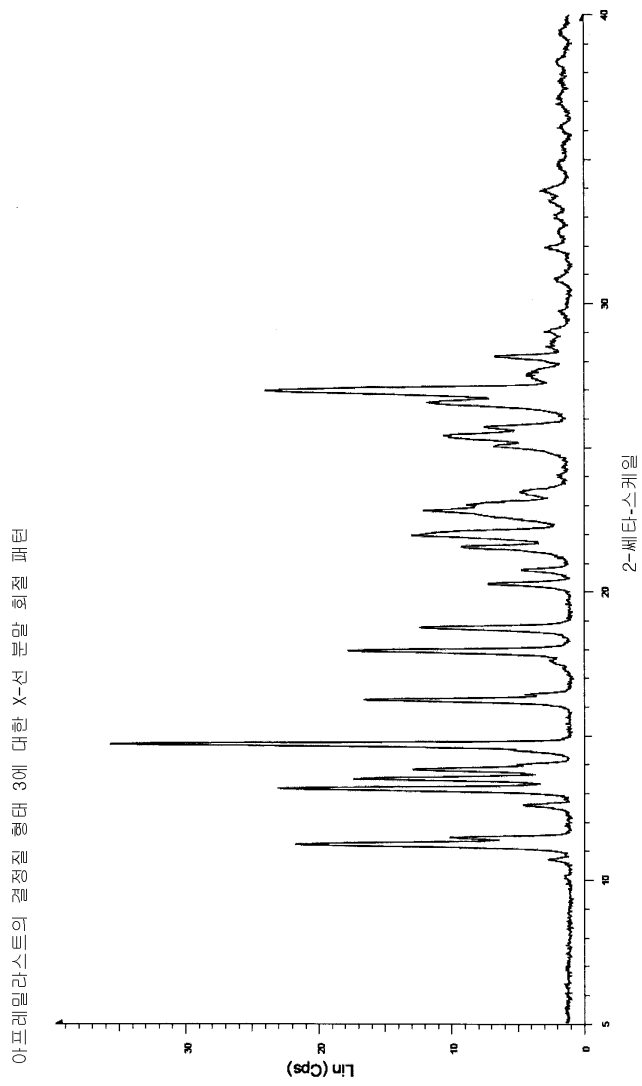


도면5b

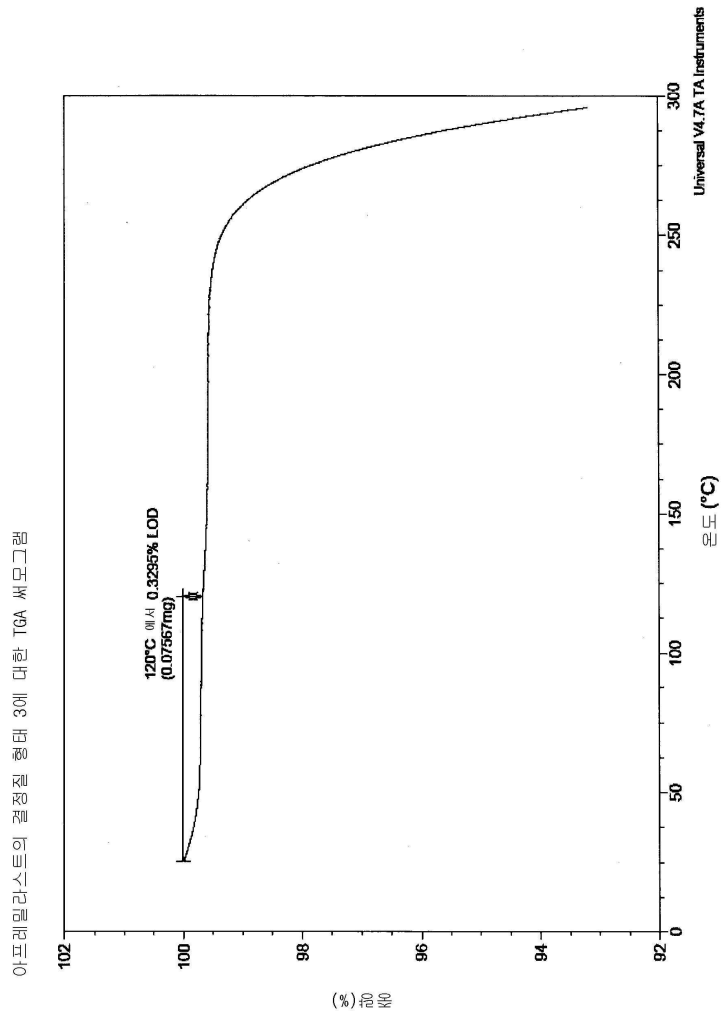
아프레미라스트의 결정질 형태 II에 대한 동적 증기 흡착 플롯



도면6

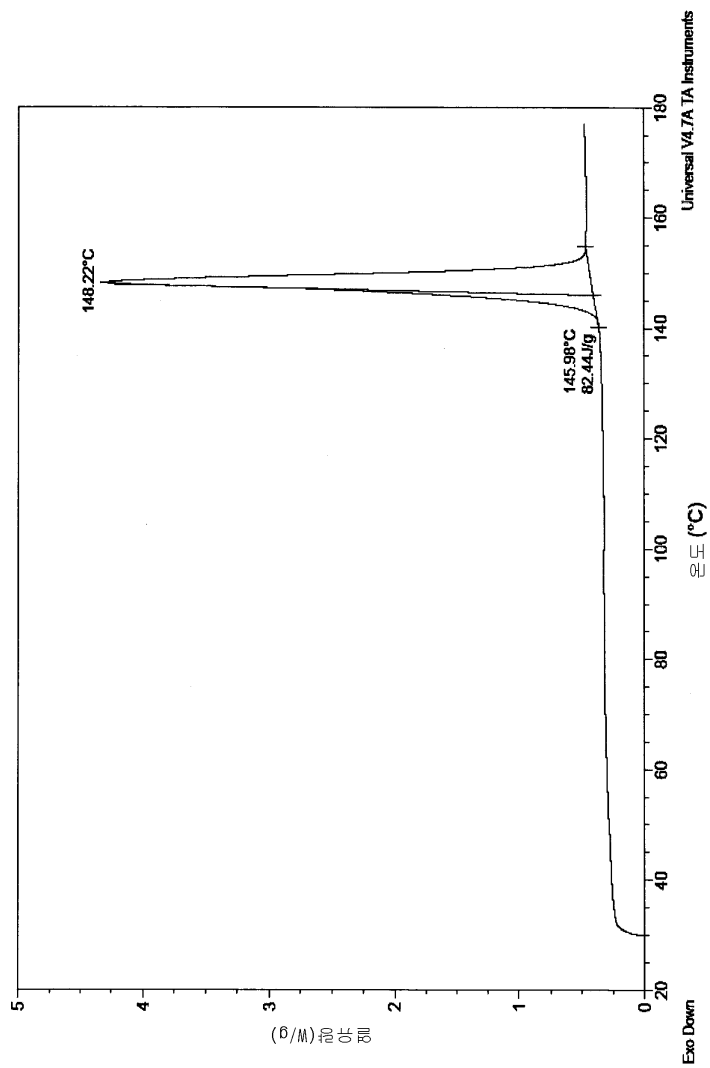


도면7



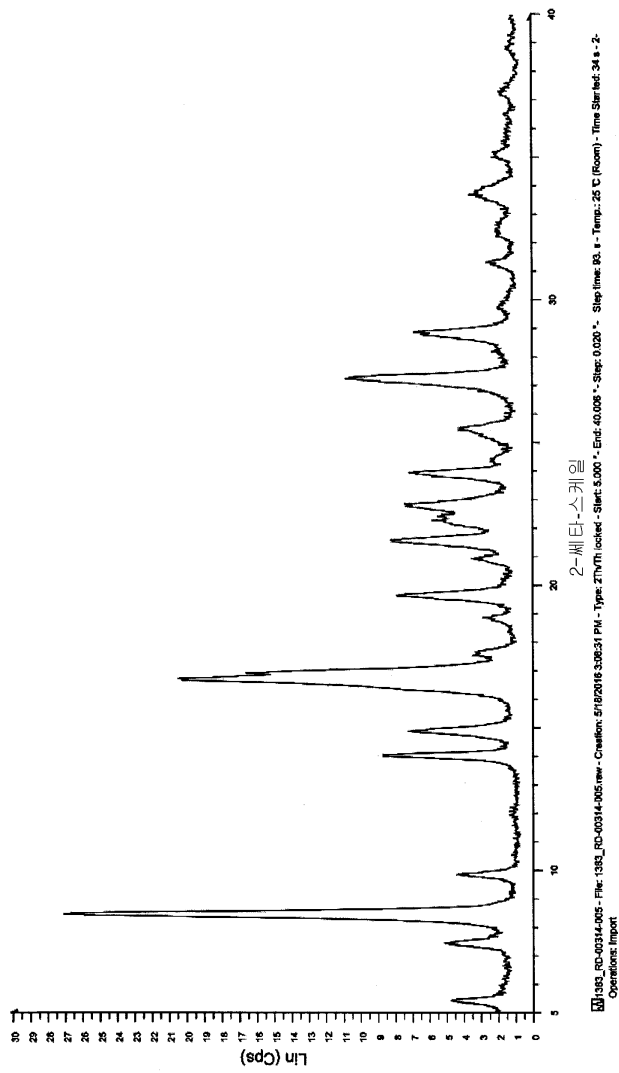
도면8

아프로메라스트의 결정질 용매 30에 대한 DSC 써모그램



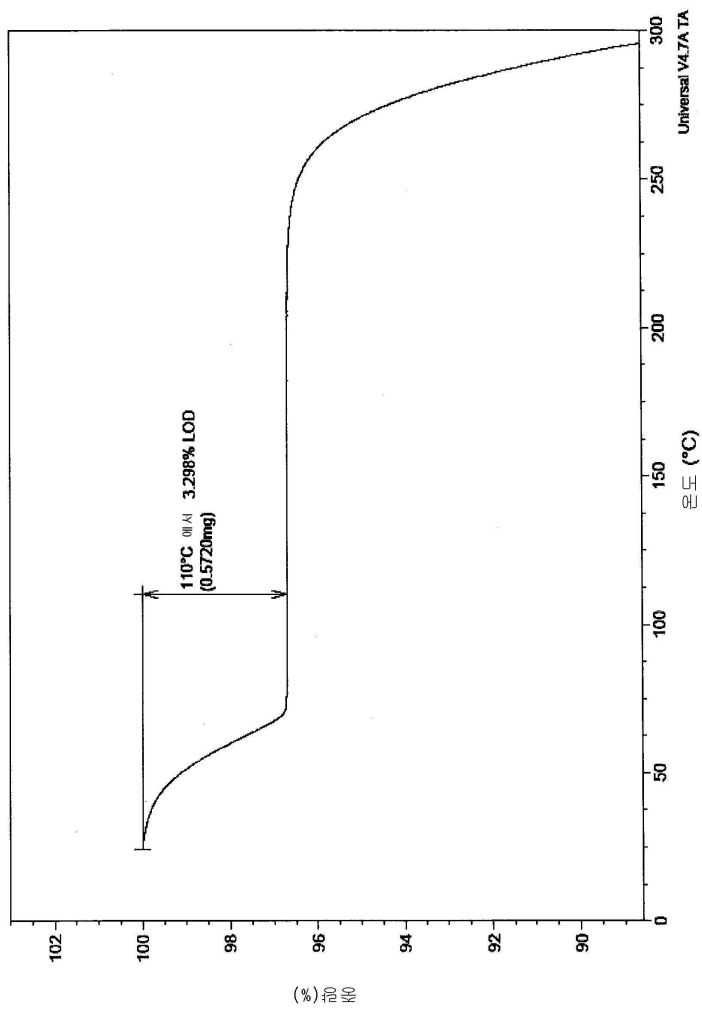
도면9

X-선 분광 회절계에 의해 측정되는 아프렐라스트의 형태 4에 대한 X-선 분광 회절 패턴

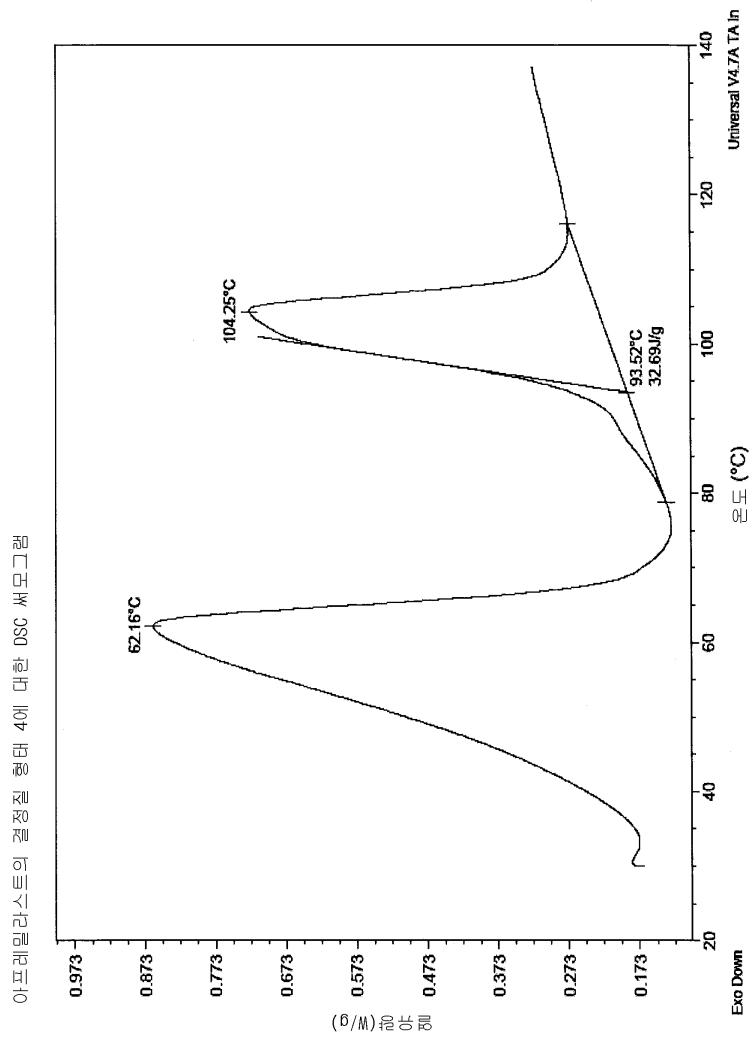


도면10

아프레일라스트의 결정화 형태 4에 대한 TGA 세모그램

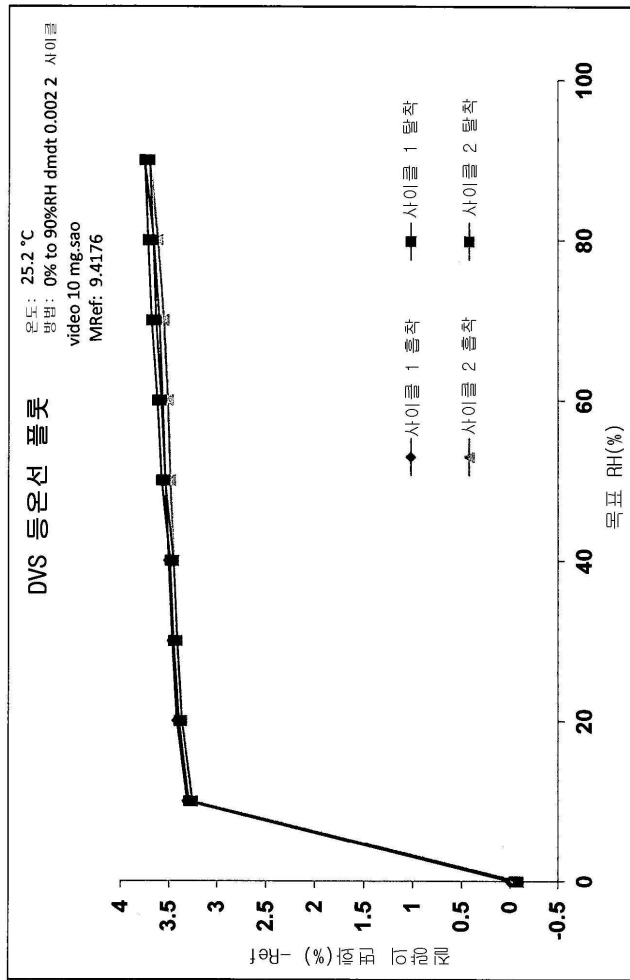


도면11

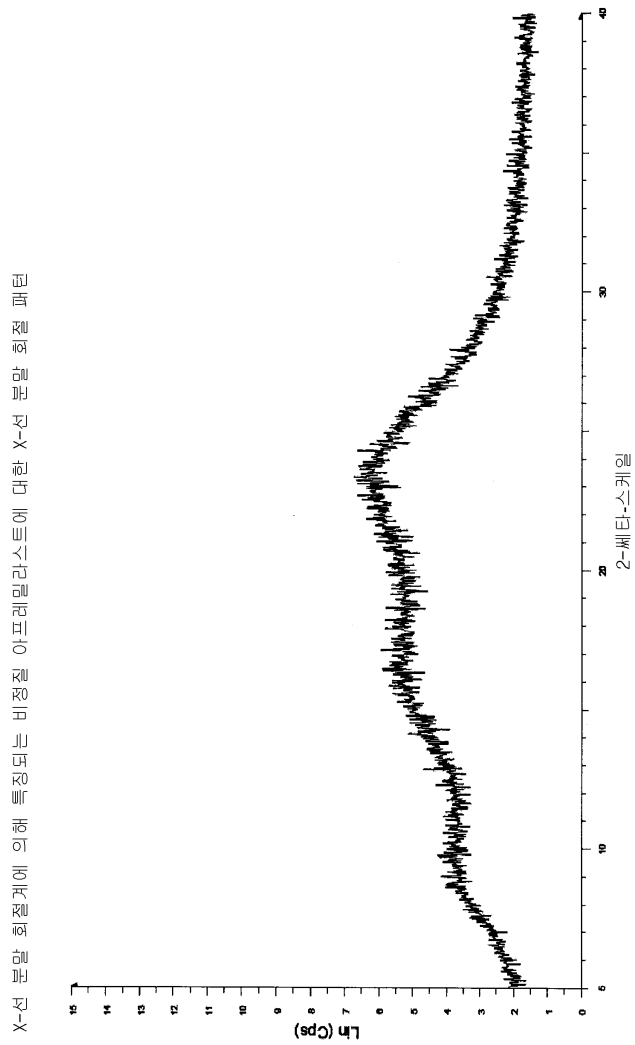


도면12

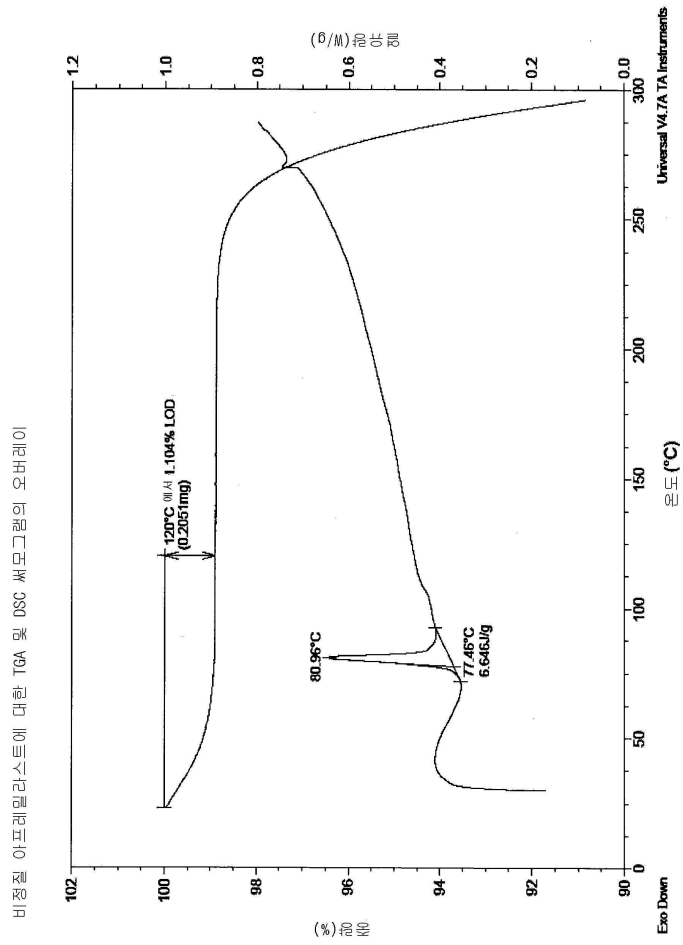
아프레멜라스트 수화물의 결정질 형태 4에 대한 DVS 등온선



도면13



도면14



도면15

비정질 아프레틸라스트에 대한 DVS 등온선

